

Abstract not available for RU2038598

Abstract of corresponding document: **WO9401770**

A method of computer urino-diagnostics of kidney diseases comprises collection of a number of urina samples within fixed time intervals in quiet state, under physical and medicamental load, with determination, in each of them, of urina excretion of protein, blood urea nitrogen, creatinine, phosphorus and potassium. According to the invention the protein content is determined by two different methods: by the sulphosalicyl acid probe and by the biuretic method. Two sets of data are formed, including, respectively, the information on the protein content obtained by the said methods, and subjected to the analysis by means of a special program package for determining relationships typical for different kidney diseases. The final diagnosis is established by means of comparison of the results of both variants. The determination of the content of the above mentioned substances is effected on a biochemical automatic analyser, and the analysis of the data is effected on a personal computer of the type IBM PC AT/XT with the use of the program complex "functional load test-system ANSn" registered at the Russian agency for legal protection of computer programs, data bases and integrated circuits.

МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ  
С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(51) Международная классификация изобретения <sup>5</sup> : G01N 33/52	A1	(11) Номер международной публикации: WO 94/01770 (43) Дата международной публикации: 20 января 1994 (20.01.94)
<p>(21) Номер международной заявки: PCT/RU93/00029</p> <p>(22) Дата международной подачи: 15 февраля 1993 (15.02.93)</p> <p>(30) Данные о приоритете: 5046666 6 июля 1992 (06.07.92) RU</p> <p>(71)(72) Заявитель и изобретатель: ШАПИРО Светлана Борисовна [RU/RU]; Москва 119435, ул. Б. Пироговская, д. 37/43, корп. Б, кв. 39 (RU) [SHAPIRO, Svetlana Borisovna, Moscow (RU)].</p> <p>(72) Изобретатели; и</p> <p>(75) Изобретатели / Заявители (только для US): АЛЕКСАНДРОВСКАЯ Тамара Николаевна [RU/RU]; Москва 117432, ул. Введенского, д. 13, корп. 3, кв. 141 (RU) [ALEXANDROVSKAYA, Tamara Nikolaevna, Moscow (RU)]. ВАСИЛЬЕВ Андрей Валерьевич [RU/RU]; Москва 125057, ул. В.Ульбрихта, д. 11/6, кв. 42 (RU) [VASILIEV, Andrei Valerievich, Moscow (RU)]. ВАРШАВСКИЙ Владимир Анатольевич [RU/RU]; Москва 105077, Средняя Первомайская ул., д. 23, кв. 37 (RU) [VARSHAVSKY, Vladimir Anatolievich, Moscow (RU)]. ГАНЗЕН Татьяна Николаевна [RU/RU]; Москва 121360, ул. Крылатские Холмы, д. 21, кв. 49 (RU) [GANZEN, Tatyana Nikolaevna, Moscow (RU)]. ГЕРАСИМОВ Андрей Николаевич [RU/RU]; Москва 105043, Измайловский Бульвар, д. 32/23, корп. 1, кв. 78 (RU) [GERASIMOV, Andrei Nikolaevich, Moscow (RU)]. ДАНКОВА Татьяна Геннадиевна [RU/RU]; Москва 113037, Новокузнецкая ул., д. 6, кв. 64 (RU) [DANKOVA, Tatyana Gennadiyevna, Moscow (RU)]. ДОБРЫНИНА Элина Эдгеровна [RU/RU]; Москва 111020, ул. Наличная, д. 5, кв. 153 (RU) [DOBRY NINA, Elina Edgerovna, Moscow (RU)]. ДОРОГУНЦЕВА Ирина Николаевна [RU/RU]; Москва 125252, ул. В.Ульбрихта, д. 16, кв. 125 (RU) [DOROGUNTSEVA, Irina Nikolaevna, Moscow (RU)]. КАШТАНОВА Ольга Борисовна [RU/RU]; Москва 105043, Первомайская ул., д. 61/8, кв. 71 (RU) [KASHTANOVA, Olga Borisovna, Moscow (RU)]. ЛЕВИН Михаил Борисович [RU/RU]; Москва</p>		<p>117485, ул. Волгина, д. 9, корп. 1, кв. 16 (RU) [LEVIN, Mikhail Borisovich, Moscow (RU)]. ЛУКОВНИКОВА Лидия Петровна [RU/RU]; Москва 121614, ул. Осенняя, д. 22, кв. 319 (RU) [LUKOVNIKOVA, Lidiya Petrovna, Moscow (RU)]. МАРТЫНЕНКО Анатолий Александрович [RU/RU]; Москва 117513, Ленинский пр., д. 123, корп. 1, кв. 326 (RU) [MARTYNENKO, Anatoly Alexandrovich, Moscow (RU)]. МИРОШНИЧЕНКО Наталия Георгиевна [RU/RU]; Москва 117571, Ленинский пр., д. 52, корп. 1, кв. 85 (RU) [MIROSHNICHENKO, Nataliya Georgievna, Moscow (RU)]. РОЗЕНБЕРГ Давид Ефимович [RU/RU]; Москва 115573, ул. Шипиловская, д. 44/27, кв. 232 (RU) [ROZENBERG, David Efimovich, Moscow (RU)]. РОЩУПКИНА Светлана Васильевна [RU/RU]; Щербинка 142613, Московская обл., ул. Чапаева, д. 12, кв. 93 (RU) [ROSCHUPKINA, Svetlana Vasilievna, Scherbinka (RU)]. СОРОКИН Александр Владимирович [RU/RU]; Москва 123182, ул. Маршала Василевского, д. 17, кв. 114 (RU) [SOROKIN, Alexandr Vladimirovich, Moscow (RU)]. УФИМЦЕВА Анна Георгиевна [RU/RU]; Сходня 141420, Московская обл., ул. Мельничная, д. 16 (RU) [UFIMTSEVA, Anna Georgievna, Skhodnya (RU)]. ХУСЕЙН Махмуд Али [RU/RU]; Москва 107370, ул. Бойцовская, д. 10, корп. 4, кв. 53 (RU) [KHUSSEIN, Makhmud Ali, Moscow (RU)]. ШАПИРО Леонид Анатольевич [RU/DE]; Дилленбург 6340, Хаубтштраассе, д. 46 (DE) [SHAPIRO, Leonid Anatolievich, Dillenburg (DE)].</p> <p>(74) Общий представитель: МАРТЫНЕНКО Анатолий Александрович; Москва 119881, Большая Пироговская ул., д. 2-6, Патентный отдел (RU) [MARTYNENKO, Anatoly Alexandrovich, Moscow (RU)].</p> <p>(81) Указанные государства: FI, JP, US, европейский патент (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Опубликована С отчетом о международном поиске.</p>
<p>(54) Title: METHOD OF COMPUTER URINO-DIAGNOSTICS OF KIDNEY DISEASES</p> <p>(54) Название изобретения: СПОСОБ КОМПЬЮТЕРНОЙ УРИНОДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A method of computer urino-diagnostics of kidney diseases comprises collection of a number of urina samples within fixed time intervals in quiet state, under physical and medicamental load, with determination, in each of them, of urina excretion of protein, blood urea nitrogen, creatinine, phosphorus and potassium. According to the invention the protein content is determined by two different methods, by the sulphosalicyl acid probe and by the biuretic method. Two sets of data are formed, including, respectively, the information on the protein content obtained by the said methods, and subjected to the analysis by means of a special program package for determining relationships typical for different kidney diseases. The final diagnosis is established by means of comparison of the results of both variants. The determination of the content of the above mentioned substances is effected on a biochemical automatic analyser, and the analysis of the data is effected on a personal computer of the type IBM PC AT/XT with the use of the program complex "functional load test-system ANSh" registered at the Russian agency for legal protection of computer programs, data bases and integrated circuits.</p>		

Способ компьютерной уринодиагностики заболеваний почек включает сбор ряда порций мочи в фиксированные промежутки времени в покое, при физической и медикаментозной нагрузках с определением в каждой из них мочевой экскреции белка, азота мочевины, креатинина, фосфора и калия.

Согласно изобретению содержание белка определяют двумя различными методами - пробой с сульфосалициловой кислотой и биуретовым методом, формируют два набора данных, включающий, соответственно, информацию о содержании белка, полученную упомянутыми методами, и подвергают эти данные анализу с помощью специального пакета программ для установления закономерностей, типичных для разных заболеваний почек. Окончательное заключение формируют путем сопоставления результатов обоих вариантов.

Определение содержания упомянутых выше веществ осуществляют на биохимическом автоанализаторе, а анализ данных производят на персональном компьютере типа IBM PC AT/XT с использованием программного комплекса "функциональная нагрузочная тест-система "АНШ", зарегистрированном в Российском агентстве по правовой охране программ для ЭВМ, баз данных и интегральных схем.

#### ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИНФОРМАЦИИ

Коды, используемые для обозначения стран-членов РСТ на титульных листах брошюр, в которых публикуются международные заявки в соответствии с РСТ.

AT	Австрия	FI	Финляндия	MR	Мавритания
AU	Австралия	FR	Франция	MW	Малави
BB	Барбадос	GA	Габон	NE	Нигер
BE	Бельгия	GB	Великобритания	NL	Нидерланды
BF	Буркина Фасо	GN	Гвинея	NO	Норвегия
BG	Болгария	GR	Греция	NZ	Новая Зеландия
BJ	Бенин	HU	Венгрия	PL	Польша
BR	Бразилия	IE	Ирландия	PT	Португалия
CA	Канада	IT	Италия	RO	Румыния
CF	Центральноафриканская Республика	JP	Япония	RU	Российская Федерация
BY	Беларусь	KP	Корейская Народно-Демократическая Республика	SD	Судан
CG	Конго	KR	Корейская Республика	SE	Швеция
CH	Швейцария	KZ	Казахстан	SI	Словения
CI	Кот д'Ивуар	LI	Лихтенштейн	SK	Словакия
CM	Камерун	LK	Шри Ланка	SN	Сенегал
CN	Китай	LU	Люксембург	TD	Чад
CS	Чехословакия	LV	Латвия	TG	Того
CZ	Чешская Республика	MC	Монако	UA	Украина
DE	Германия	MG	Мадагаскар	US	Соединенные Штаты Америки
DK	Дания	ML	Мали	UZ	Узбекистан
ES	Испания	MN	Монголия	VN	Вьетнам

## СПОСОБ КОМПЬЮТЕРНОЙ УРИНОДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК.

МКИ А 61 В 10/00

МКИ G 01 N 33/48

МКИ G 01 N 33/50

Область техники. Изобретение относится к области медицины, в частности к лабораторной диагностике заболеваний почек. Более конкретно изобретение относится к исследованию биологического материала, каковым является моча и включает определение ее физических свойств и химического состава. Интерпретация данных осуществляется с помощью оригинального пакета программ для ЭВМ.

Таким образом, изобретение является способом компьютерной уринодиагностики заболеваний почек.

Предшествующий уровень техники. Для эффективного лечения заболеваний почек важным и зачастую определяющим является получение информации о наличии и характере патологического процесса в различных отделах нефрона (клубочки, канальцы, интерстиций), необходимой для верификации различных видов почечной патологии, а также уточнение механизмов протеинурии. Одним из способов, позволяющим наиболее объективно оценить состояние почечной паренхимы, является морфологическое исследование пункционного или интраоперационного ее биоптата. Однако инвазивность получения материала, необходимость использования часто мало доступных для практических отделений методов морфологического анализа ограничивают его широкое применение.

Более доступными представляются различные лабораторные исследования, которым отведено значительное место в комплексной диагностике заболеваний почек. Особое место в их ряду занимают функциональные нагрузочные тесты с исследованием протеинурии - "Способ определения генеза протеинурии" (авторское свидетельство на изобретение N 1055477) и "Способ определения патологии почек, сопровождающейся протеинурией" (авторское свидетельство N 1588135). В качестве "провоцирующего" агента в обоих случаях был использован салуретик с достаточно хорошо известным механизмом действия. Изучение в этих условиях особенностей протеинурии оказалось весьма перспективным и дало возможность определить уровень поражения нефрона и верифицировать некоторые заболевания почек (амилоидоз почек, гломерулонефрит), не прибегая к пункционной биопсии. Однако, в обоих способах обязательным условием было наличие протеинурии, устанавливаемой пробой с сульфосалициловой кислотой на фотоэлектроколориметре (Справочник по клиническим и лабораторным исследованиям. М., Медгиз, 1975, с. 222). Это резко ограничивало число пациентов, которым могло быть про-

- 2 -

ведено обследование, т.к. протеинурия, превышающая 0,02 г/л (нижний порог чувствительности метода), достаточно часто отсутствует не только при хирургических заболеваниях почек, но и у части нефрологических больных (латентные формы гломерулонефрита, допротеинурическая стадия амилоидоза почек). При наличии значимой протеинурии в контрольных порциях, технические сложности возникали при исследовании мочи, собираемой в момент медикаментозной полиурии, когда на фоне форсированного салуретиком диуреза концентрация белка не превышает порой 0,01-0,02 г/л, т.е. практически не может быть объективно определена указанным выше методом.

Целью изобретения является повышение точности и диагностических возможностей способа, основанного на функциональных, нагрузочных исследованиях мочи, а также расширение обследуемых контингентов.

#### Р а с к р ы т и е   и з о б р е т е н и я.

Поставленная цель достигается:

1. сбором мочи по специальной схеме в течение 34 часов в покое, при физической и салуретической нагрузках;

2. а) обработкой биоматериала на современных биохимических автоанализаторах (типа "Спектрум", ф. Эбботт) по специальным методам, позволяющим устанавливать концентрацию белка, азота мочевины, креатинина, фосфора и калия в моче; б) определением концентрации белка на автоанализаторе как пробой с сульфосалициловой кислотой, так и биуретовым методом, устанавливающим наличие всех протеинов, включая низкомолекулярные, что дает возможность стабильно выявлять любые количества экскретируемого с мочой белка не только у больных с почечной патологией, но и у здоровых лиц (таблица 1); в) повторным (не менее, чем 3-кратным) определением концентрации изучаемых ингредиентов с последующим математическим анализом и усреднением показателей с учетом их вариабельности.

3. разработкой пакета специальных расчетных программ, преобразующих 42 исходных показателя (часовой диурез, концентрация азота мочевины, креатинина, фосфора, калия и уропротеинов, определенных биуретовым методом или пробой с сульфосалициловой кислотой, в каждой из 7 порций теста) в 209 показателей массива "Диагностической модели почек" и 55 показателей массива "Экскреционного профиля теста";

4. созданием пакета оригинальных диагностических программ,

включающего свыше 50 алгоритмов с описанием изменений производных показателей, эквивалентных различным морфологическим изменениям почечной ткани при разных патологических процессах в почках.

Расчетные программы и диагностические алгоритмы объединены в едином компьютерном комплексе - "функциональной нагрузочной тестсистеме "АНШ".

Таблица 1.

Концентрация уропротеинов (г/л), установленная на автоанализаторе "Спектрум" у здоровых лиц и при некоторых видах почечной патологии (при проведении пробы с сульфосалициловой кислотой по стандартной методике на фотоэлектроколориметре протеинурия не определяется).

Группы обследованных	Число определений	Биуретовый метод	Проба с сульфосалициловой к-той
Здоровые лица	14	0.84 +- 0.31	0.12 +- 0.03
П р и з а б о л е в а н и я х п о ч е к:			
онкологических	22	1.01 +- 0.26	0.11 +- 0.02
воспалительных	32	0.82 +- 0.17	0.08 +- 0.02
латентном гломерулонефите	18	1.01 +- 0.25	0.15 +- 0.02
в полиурическом периоде	30	0.11 +- 0.02	0.03 +- 0.01

#### Лучший вариант осуществления изобретения.

1. В стационарных условиях под наблюдением медперсонала (от качества забора материала зависит правильность получаемого в конечном итоге результата) больной проводит сбор семи порций мочи:

1) в 22 часа (накануне обследования) опорожняет мочевой пузырь и ложится в постель; всю мочу в течение ночи (до 7 часов утра включительно) собирает в одну посуду - I (контрольная) порция;

2) с 7 до 8 часов - ходьба в помещении. В 8 часов собирает

- 4 -

в отдельную посуду II (контрольную) порцию;

3) в 10 часов опорожняет мочевой пузырь, после чего ему вводят внутримышечно 20 мг фуросемида; в течение часа от момента укола - ходьба и сбор мочи (по мере надобности) в одну посуду - III порция (полиурический период теста);

4) в 16 часов опорожняет мочевой пузырь. С 16 до 17 часов - ходьба; в 17 часов собирает IV порцию (постполиурический период теста через 6 часов после введения фуросемида);

5) в 21 час опорожняет мочевой пузырь; с 21 до 22 часов - ходьба; в 22 часа собирает V порцию (постполиурический период теста через 12 часов после введения фуросемида);

6) в 22 часа ложится в постель; всю мочу в течение ночи (до 7 часов утра включительно) собирает в одну посуду - VI порция (постполиурический период в состоянии покоя);

7) с 7 до 8 часов - ходьба; в 8 часов собирает в отдельную посуду VII порцию (постполиурический период через 22 часа после введения фуросемида).

Обязательным является однотипный режим нагрузки при сборе III, IV, V и VII порций. Интенсивность нагрузки определяется общесоматическим состоянием пациента: ходьба, сидение или чередование ходьбы и сидения - недопустимо горизонтальное положение тела в момент сбора "нагрузочных" порций.

Необходим также точный учет времени сбора отдельных порций: оптимально - четкое выполнение стандартных рекомендаций. В случае их нарушения следует вводить информацию о нетипичном времени сбора в программу формирования исходных данных.

Первичная обработка, включающая тщательное измерение диуреза каждой из порций и удаление из мочи форменных элементов, проводится непосредственно после сбора биоматериала. При выпадении уратов в момент первичной обработки, а также перед биохимическим анализом моча должна быть подогрета до полного их растворения. Форменные элементы устраняют путем центрифугирования мочи, после чего надосадочную жидкость сохраняют в бытовом холодильном шкафу (без замораживания) и подвергают анализу на биохимическом автоматическом анализаторе одномоментно после завершения забора материала.

Весьма желательна квалифицированная микроскопия мочевого осадка каждой из порций. Т.к. информация о его качественных и количественных особенностях является дополнительным критерием объективности конечного результата и может быть учтена при формировании заключения.

2. Установление концентрации изучаемых элементов: белка

- 5 -

(биуретовым методом и пробой с сульфосалициловой кислотой), азота мочевины, креатинина, фосфора, калия, производится на биохимическом автоанализаторе. Оптимальным представляется 3-кратное определение концентрации каждого из элементов (три параллели) в каждом из образцов биоматериала.

В качестве одного из вариантов проведения этого этапа способа возможно использование автоанализатора "Спектрум", ф. Эбботт. При этом биохимическое исследование мочи проводится по следующим специальным методикам.

1) Определение концентрации в моче белка биуретовым методом  
- отсутствует в стандартном наборе методик автоанализатора.

Реактивы:

стандартный набор реактивов для определения белка ф. Эбботт,  
стандартная контрольная нормальная человеческая сыворотка  
ф. ф. Лабсистемс, Бехрингер Маннхейм.

Параметры определения:

- а) объем образца нативной мочи - 25 мкл.  
объем реагента - 236 мкл,  
калибровочные растворы сыворотки с содержанием  
белка - 3.4 г/л, 6.4 г/л и 8.4 г/л;
  - б) диапазон волн измерения 564/660 нм;
  - в) время 1-го считывания - 240 секунд,  
время последнего считывания - 420 секунд,  
интервал считывания - 60 секунд;
  - г) температура инкубации - 30 градусов С;
- Характеристика методики: нижний предел определения - 0,  
верхний предел - выше 15 г/л,  
коэффициент вариации - 3,54 +- 0,25%.

2) Определение концентрации в моче белка пробой  
с сульфосалициловой кислотой  
- отсутствует в стандартном наборе методик автоанализатора.

Реактивы:

3% водный раствор сульфосалициловой кислоты (Х. Ч.),  
стандартная контрольная нормальная человеческая сыворотка  
ф. ф. Лабсистемс, Бехрингер Маннхейм.

Параметры определения:

- а) объем образца нативной мочи - 2.5 мкл,  
объем реагента - 236 мкл,  
калибровочные растворы сыворотки с содержанием бел-  
ка - 0.2 г/л, 0.4 г/л и 1.0 г/л;
- б) диапазон волн измерения 516/604 нм;



- 6 -

- б) время 1-го считывания - 60 секунд,  
время последнего считывания - 180 секунд,  
интервал считывания - 60 секунд;

г) температура инкубации - 30 градусов С;

Характеристика методики: нижний предел определения - 0,

верхний предел - до 5 г/л,

коэффициент вариации - 5,42 +- 0,35%.

Коэффициент корреляции между двумя способами определения концентрации белка мочи в диапазоне 0 - 5,0 г/л составляет 0,9994.

### 3) Определение концентрации в моче азота мочевины

- отсутствует в стандартном наборе методик автоанализатора.

Реактивы:

стандартный набор реактивов для определения азота мочевины

ф. 3650тт (кат. N 6098), мультикалибратор ф. 3650тт.

Параметры определения:

- а) объем образца нативной мочи - 1,25 мкл,  
объем реагента - 436 мкл,  
калибровка с помощью мультикалибраторов 1, 2, 3 -  
3,4 г/л, 11,3 г/л и 19,6 г/л;
- б) диапазон волн измерения 364/652 нм;
- в) время 1-го считывания - 240 секунд,  
время последнего считывания - 360 секунд,  
интервал считывания - 60 секунд;
- г) температура инкубации - 30 градусов С;

Характеристика методики: нижний предел определения - 0,

верхний предел - до 30 г/л,

коэффициент вариации - 3,33 +- 0,37%.

### 4) Определение концентрации в моче креатинина

- отсутствует в стандартном наборе методик автоанализатора.

Реактивы:

стандартный набор реактивов для определения креатинина

ф. 3650тт, креатинин ф. Сигма.

Параметры определения:

- а) объем образца нативной мочи - 1,25 мкл,  
объем реагента - 236 мкл,  
калибровочные растворы креатинина 0,5, 1,0  
и 2,0 г/л;
- б) диапазон волн измерения 516/604 нм;
- в) время 1-го считывания - 180 секунд.

- 7 -

время последнего считывания - 180 секунд,

интервал считывания - 60 секунд;

г) температура инкубации - 30 градусов С;

Характеристика методики: нижний предел определения - 0,

верхний предел - до 5 г/л,

коэффициент вариации - 2,59 +- 0,39%.

5) Определение концентрации в моче фосфора

- отсутствует в стандартном наборе методик автоанализа-

тора.

Реактивы:

стандартный набор реактивов для определения фосфора ф. 36-

60тт, калий фосфорнокислый двузамещенный (х. ч.),

Параметры определения:

а) объем образца нативной мочи - 1,25 мкл,

объем реагента - 436 мкл,

калибровочные растворы калия фосфорнокислого

двузамещенного - 0,02 г/л, 0,3 г/л и 0,7 г/л;

б) диапазон волн измерения 340/380 нм;

в) время 1-го считывания - 120 секунд,

время последнего считывания - 360 секунд,

интервал считывания - 60 секунд;

г) температура инкубации - 30 градусов С;

Характеристика методики: нижний предел определения - 0,

верхний предел - 2,6 г/л,

коэффициент вариации - 5,31 +- 0,38%.

6) Определение концентрации в моче калия

- производится с помощью ионоселективного электрода по стандартной методике автоанализатора.

Вся получаемая на автоанализаторе информация архивируется вне компьютера в специальной карте, после чего приступают к расчету исходных данных теста с помощью специальной программы ввода параллелей и формирования исходных данных, оценивающей вариабельность получаемых на автоанализаторе показателей. Программа формирует текстовый файл, называемый диагностической картой, которая хранится в соответствующем заболеванию отделе банка данных и имеет следующую структуру. В первой его строке приведены некоторые паспортные данные больного. Это - произвольный текст, включающий фамилию больного, дату обследования и другие дополнительные сведения по усмотрению пользователя. В следующей строке указаны значения часового диуреза каждой из порций, сформированные из информации о диурезе каждой из семи порций теста и време-

ни их сбора. Далее следуют шесть строк, в каждой из которых приведено название показателя и семь чисел - усредненные значения этого показателя в каждой из 7 порций теста. Эти данные формируются после того, как оператор вводит в компьютер всю информацию о концентрации изучаемых элементов, полученную на автоанализаторе. Предусмотрена поэтапная обработка 6 видов показателей: Ab - белок (биуретовый метод) As - белок (проба с сульфосалициловой кислотой) В - азот мочевины С - креатинин Р - фосфор К - калий

Ввод всех показателей происходит идентично, при этом на экране постоянно фиксируется название и номер параллели вводимого элемента. Принцип работы этого раздела программы заключается в следующем: оценивается вариабельность всех параллельных значений и усредняются наиболее близкие из них.

Данные, вводимые оператором в компьютер, могут быть сохранены и в виде отдельного файла (файл параллелей). В случае обнаружения в нем ошибок, достаточно исправить их непосредственно на диске, избежав повторного ввода более 100 показателей, а затем вновь сформировать исходные данные теста с помощью специальной программы.

В файле усредненных данных приведены показатели концентрации белка, определенные как биуретовым методом (Ab), так и пробой с сульфосалициловой кислотой (As). На последующих этапах предусмотрен селективный анализ двух вариантов исходных данных: "b" - при установлении протеинурии биуретовым методом и "s" - при установлении протеинурии пробой с сульфосалициловой кислотой, для чего создаются две копии файла: \*b.\* и \*s.\*, где первая звездочка (\*) обозначает имя файла усредненных данных, а вторая - расширение того же файла. Из копии \*b.\* удаляется строка As, а из копии \*s.\* - строка Ab. Эти итоговые файлы исходных данных является своеобразной визитной карточкой каждого обследованного пациента. Они автоматически включаются в протоколы всех последующих этапов компьютерной обработки.

3. На первом этапе компьютерной обработки исходных данных пакетом специальных расчетных программ создаются два массива производных показателей - "Диагностическая модель почек" и "Экскреционный профиль функционального нагрузочного теста".

Первый массив состоит из 209 относительных показателей и является результатом сопоставления данных диуреза, концентрации контрольных элементов (белок, азот мочевины) и элементов-маркеров (креатинин - почечные клубочки, фосфор - проксимальные и калий - дистальные каналцы). Принцип его расчета заключается в следующем.

- 9 -

Прежде всего, в каждой из порций теста вычисляют ряд вспомогательных производных показателей:

1) экскрецию каждого из элемента (г/час) (произведение его концентрации (г/л) и величины часового диуреза) - пять показателей в каждой из семи порций теста;

2) специальные креатинин-, фосфор- и калийзависимые индексы, отражающие взаимосвязь экскреции белка и мочевины с одним из внутринефронных путей их выведения и представляющие соотношение экскреции одного из контрольных элементов и соответствующего элемента-маркера - шесть показателей в каждой из семи порций теста.

Далее проводят 11 сопоставлений (0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10) показателей 7 порций теста (I, II, III, IV, V, VI, VII), что позволяет визуализировать результаты воздействия:

1) физической нагрузки до и после введения фуросемида (нагрузочный период теста) - 0 (II-I), 5 (VII-VI), 10 (VII-I);

2) салуретика в течение первого часа от момента его введения (полиурический период теста) - 1 (III-II), 7 (III-II);

3) салуретика через 6 и более часов после его введения без учета фактора физической нагрузки (постполиурический период теста) - 2 (IV-II), 3 (V-II), 4 (VI-I), 5 (VII-II);

4) салуретика через 6 и более часов после его введения с учетом фактора физической нагрузки (нагрузочно-постполиурический период теста) - 8 (IV-I), 9 (V-I), 10 (VII-I).

Затем в каждом из 11 сопоставлений вычисляют показатели динамики белка, азота мочевины, креатинина, фосфора, калия, а также шести предварительно определенных индексов (в %). Дополнительно устанавливают значения последних после поправки на отрицательную динамику экскреции маркера и рассчитывают так называемый интерстициальный индекс - разность между показателем динамики контрольного элемента и усредненной суммой показателей динамики индексов (после коррекции их на уменьшенное выведение маркера). В конечном итоге в каждом из 11 сопоставлений получают по 19 производных показателей: 5 - динамики экскреции изучаемых элементов, 12 - динамики белковых и мочевиновых креатинин-, фосфор-, калийзависимых индексов до и после соответствующей коррекции, 2 - белково-, мочевиновоинтерстициальные индексы.

Показатели данного массива являются входной информацией для многофункциональных топической и нозологической программ (см. ниже). Для удобства работы с текстовыми файлами последних карта массива "Диагностической модели почек" оформлена так, что каждый показатель может быть стандартно обозначен определенным буквенно-цифровым символом. Эта карта представляет собой 11 вертикальных (по числу сопоставлений) и 19 горизонтальных (по числу пока-

- 10 -

зателей) полос. Последние сгруппированы в трех совокупностях: белковой (а), мочевиновой (b) и элементов-маркеров: креатинина (с), фосфора (f), калия (k).

Показатели этого массива обозначаются следующим образом:

динамики белка и мочевины	-	(a, b) - X - 0
динамики элементов-маркеров	-	(c, f, k) - X
динамики креатининзависимых индексов	-	(a, b) - X - 1 или 2
динамики фосфорзависимых индексов	-	(a, b) - X - 3 или 4
динамики калийзависимых индексов	-	(a, b) - X - 5 или 6
интерстициальные индексы	-	(a, b) - X - 7, где
X	-	порядковый номер вертикальной полосы,
0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	-	порядковый номер горизонтальной полосы
		соответствующей совокупности.

Второй массив визуализирует особенности экскреции каждого из элементов в процессе проведения функционального нагрузочного теста. Он состоит из 55 показателей, являющихся входной информацией для многофункциональной экскреционной программы (см. ниже). Карта массива "Экскреционного профиля теста" состоит из 11 вертикальных и 5 горизонтальных (по числу элементов) полос. Часть показателей представляет собой абсолютные значения экскреции в г/час (произведение концентрации в г/л на часовой диурез) белка (а), азота мочевины (b), креатинина (с), фосфора (р) и калия (k) в определенных порциях теста: 0 - I, 1 - II, 3 - III, 6 - VI и 8 - усредненные IV, V, VII. В остальных шести вертикальных полосах приведены относительные показатели, характеризующие динамику экскреции (в %) под воздействием: физической нагрузки - 2 (сопоставление показателей II-I порций), салуретика в полиурическом периоде с учетом - 4 (III-I) и без учета - 5 (III-II) влияния физической нагрузки, салуретика в постполиурическом периоде с учетом - 9 (усредненные IV+V+VII-I) и без учета - 7 (VI-I), 10 (усредненные IV+V+VII-II) влияния физической нагрузки.

В тексте экскреционных алгоритмов каждый из 55 показателей обозначается символом, состоящим из буквы (a, b, c, p, k), указывающей название элемента и цифры (0-10), обозначающей порядковый номер вертикальной полосы.

Расчетные программы включены в компьютерный комплекс "Функциональная нагрузочная тест-система "АНШ". Для их запуска необходимо последовательно войти в пункты меню "Обработка исходных данных", а затем "Визуализация производных показателей". Предусмотрены как селективный расчет массивов "Диагностической модели почек" и "Экскреционного профиля теста", так и создание единой карты обоих массивов расчетных показателей. В последнем случае в нее включается также карта исходных данных обследуемого

больного. При выборе пункта меню "Просмотр результатов обработки" карта с производными показателями по усмотрению пользователя может быть выведена на экран компьютера или на печатающее устройство.

4. Заключительные этапы компьютерной обработки предусматривают проведение экспертизы массивов производных показателей специальными программами в поисках "морфологического или анатомо-функционального образа", сформулированного ранее и включенного в алгоритм. Тексты этих диагностических алгоритмов совершенствовались в процессе обследования более 500 больных с морфологически верифицированным диагнозом различных заболеваний почек и содержат "ключ алгоритма" - основной отличительный признак и "ограничительную информацию", устраняющую возможность ложноположительных ответов.

В зависимости от функционального предназначения, массива и объема анализируемых производных показателей все алгоритмы сгруппированы в трех многофункциональных программах: топической, нозологической и экскреционной.

Топическая программа содержит описания различных анатомических и анатомо-функциональных изменений клубочков, канальцев и интерстиция, а также закономерностей, определяемых при внереальной протеинурии. Источником ее входной информации является массив "Диагностической модели почек", при этом для каждого из алгоритмов определен свой ареал изучаемых показателей: креатининзависимых - при описании состояния клубочков, фосфорзависимых - при описании состояния проксимальных канальцев, калийзависимых - при описании состояния дистальных канальцев, интерстициальных индексов - при описании состояния интерстиция, показателей нагрузочного периода теста - при описании вариантов внереальной протеинурии.

Нозологическая программа анализирует все 209 показателей массива "Диагностической модели почки" и содержит описание закономерностей, определяемых ранее у больных амилоидозом почек, гломерулонефритом, туберкулезом почки, хроническим пиелонефритом, ксантогранулематозным пиелонефритом, диабетической ангионепропатией, что далеко не исчерпывает диагностические возможности способа - сегодня очевидно, что могут быть сформированы алгоритмы практически любых заболеваний, сопряженных с изменениями в почечной паренхиме.

Экскреционная программа была создана позже других на базе результатов вариационно-статистического анализа показателей экскреции изучаемых элементов (экскреционный профиль теста). Ее алгоритмы содержат описание статистически значимых закономер-

ностей, которые удалось установить для туберкулеза почки, нефрологических заболеваний и некоторых видов злокачественных новообразований.

Наиболее целесообразной формой эксплуатации этого достаточно емкого программного продукта оказалась группировка алгоритмов в соответствующих диагностических комплексах.

I. Многопрограммный диагностический комплекс амилоидоза почек:

- 1) диагностический алгоритм (имеет 4 раздела, характеризующих особенности показателей в различные периоды теста),
- 2) программа, характеризующая особые механизмы протеинурии у больных амилоидозом почек (преренальная протеинурия?),
- 3) программа, характеризующая особенности мочевой экскреции элементов у больных амилоидозом почек.

II. Многопрограммный диагностический комплекс гломерулонефрита:

- 1) диагностический алгоритм (имеет 4 раздела, характеризующих особенности показателей в различные периоды теста),
- 2) диагностический алгоритм различных морфологических типов гломерулонефрита (мезангио-пролиферативного, лобулярного, мезангио-капиллярного, мембранозного, фокально-сегментарного гиалиноза, минимальных морфологических изменений),
- 3) программа, характеризующая некоторые анатомо-функциональные особенности клубочков (усиленная клубочковая фильтрация белка, диффузия белка, их сочетание, фибропластическая трансформация и склероз клубочков),
- 4) программа, констатирующая особое состояние проксимальных канальцев при нефротическом синдроме.

III. Многопрограммный диагностический комплекс туберкулеза почки:

- 1) диагностический алгоритм (имеет 4 раздела, характеризующих особенности показателей в различные периоды теста),
- 2) программа, характеризующая особое состояние клубочков у больных туберкулезом почки,
- 3) программа, характеризующая особое состояние интерстиция у больных туберкулезом почки,
- 4) программа, характеризующая особенности мочевой экскреции элементов у больных туберкулезом почки.

IV. Многопрограммный диагностический комплекс пиелонефрита:

- 1) диагностический алгоритм (имеет 4 раздела, характеризующих особое состояние интерстициальной ткани, особенности "ложной" протеинурии, особенности показателей полиурического и постполиурического периодов теста,
- 2) диагностический алгоритм ксантогранулематозного пиелонефрита.

V. Многопрограммный диагностический комплекс злокачественных

новообразований:

- 1) программа, характеризующая особенности мочевой экскреции элементов у больных почечно-клеточным раком,
- 2) программа, характеризующая особенности мочевой экскреции элементов у больных папиллярной опухолью лоханки,
- 3) программа, характеризующая особенности мочевой экскреции элементов у больных с выраженной интоксикацией при внере-  
нальной локализации злокачественного новообразования.

VI. Многопрограммный диагностический комплекс диабетической ангионефропатии:

- 1) диагностический алгоритм при выраженной протеинурии,
- 2) программа, характеризующая особенности мочевой экскреции элементов у больных сахарным диабетом 1-го типа.

VII. Комплекс программ, характеризующих состояние различных отделов нефрона и генез протеинурии:

- 1) алгоритмы различных поражений клубочков и сосудов почек (полнокровие клубочков, склероз части клубочков, склероз и гиалиноз сосудов, распространенный склероз клубочков при нефросклерозе и пиелонефритическом сморщивании),
- 2) алгоритмы поражения проксимальных и дистальных канальцев,
- 3) алгоритмы поражения почечного интерстиция (воспаление, отек, небольшой, умеренный или выраженный склероз, нефросклероз, пиелонефритическое сморщивание),
- 4) алгоритмы различных механизмов протеинурии ("ложной", внереальной; нагрузочной, функциональной; обусловленной функциональной недостаточностью проксимальных канальцев).

Все диагностические алгоритмы включены в компьютерный комплекс "Функциональная нагрузочная тест-система "АНШ". Для их запуска необходимо последовательно войти в пункты меню "Обработка исходных данных", "Анализ производных показателей", а затем "Многопрограммные диагностические комплексы" или "Система "АНШ". В первом случае пользователь получает доступ к каждому из диагностических комплексов в целом или к составляющим их алгоритмам, во втором - исходные данные будут обрабатываться всеми алгоритмами всех диагностических комплексов, а в бланк ответа будет включена карта исходных данных обследуемого пациента. При этом пользователь имеет доступ к любой информации банка данных, включающего около 1.000 диагностических карт, сгруппированных по нозологическому принципу.

При выборе пункта меню "Просмотр результатов обработки" данные экспертизы производных показателей по усмотрению пользователя могут быть выведены на экран компьютера или на печатающее



УСТРОЙСТВО.

Принцип работы этого раздела "функциональной нагрузочной тест-системы "АНШ" заключается в следующем. В массивах расчетных показателей на IBM PC XT/AT устанавливают наличие закономерностей, соответствующих тому или иному патологическому процессу. Затем в рамках каждого из диагностических комплексов, кроме последнего (VII), специальная программа подсчитывает число баллов позитивных ответов и формирует специальное РЕЗЮМЕ.

Для диагностических комплексов "Гломерулонефрит", "Амилоидоз почек" и "Туберкулез почки" предусмотрена 4-степенная градация значимости объема позитивных ответов:

"Негативный результат"	- менее 2 баллов \-
"Сомнительный результат"	- от 2 до 4 баллов \+-
"Подозрительно наличие процесса"	- от 4 до 6 баллов \+
"Крайне подозрительно наличие процесса"	- более 6 баллов \++.

Для диагностических комплексов "Пиелонефрит", "Злокачественные новообразования" и "Диабетическая ангионепропатия" предусмотрена 2-степенная градация значимости объема позитивных ответов:

"Негативный результат"	- менее 2 баллов \-
"Подозрительно наличие процесса"	- от 2 баллов и выше \+.

Возможность получения двух вариантов ответа: при определении концентрации белка биуретовым методом "b" и пробой с сульфосалициловой кислотой "s" дает дополнительные гарантии объективности итоговой информации. Окончательное заключение формулирует врач, ответственный за проведение обследования, в соответствии с "РЕЗЮМЕ" обоих ответов и клинической картиной заболевания по следующему принципу:

"Крайне вероятно наличие процесса", если ++\++ или ++\+  
"Весьма вероятно наличие процесса", если ++\+- или ++\+ или \+-  
"Вероятно наличие процесса", если +- \+- или ++\+ или \+-  
"Мало вероятно наличие процесса", если +- \-  
"Данные за наличие процесса отсутствуют", если - \-.

Ответ "функциональной нагрузочной тест-системы "АНШ" включает:

- 1) распечатки 2 вариантов ответа (\*b.\* и \*s.\*);
- 2) заключение на специальном бланке, на обороте которого приведены правила формирования заключения.

- 15 -

Примеры реализации изобретения.

Пример 1. Б-ной С-нов В.Ф., 40 лет.

И. 6. 1671/9850-91г. (клиника терапии и профболезней ММА)

Клинический диагноз: хронический гломерулонефрит с сохранной функцией почек, леченный преднизолоном.

Морфологическое исследование пункционного биоптата

почки N 7774/90: мезангио-пролиферативный гломерулонефрит,

стромы - очаги выраженного склероза, отек.

Компьютерная уринодиагностика заболеваний почек.

Дата проведения - 16.04.91

(Дополнительные материалы, стр. 28 - 33).

Специальное лабораторное обследование проведено для уточнения состояния почечной паренхимы при клиническо-лабораторной ремиссии у больного с морфологически верифицированным мезангио-пролиферативным нефритом (в анализе мочи: белок - следы, лейкоциты до 25 в п/зр., цилиндры - един. в препарате) - отсутствие значимой протеинурии исключало возможность проведения известного ранее способа.

По специальной схеме произведен сбор семи порций мочи:

В 22 часа 15.04 больной опорожнил мочевого пузыря.

I - за 9 часов ночного сна (до 7 часов 16.04) - 294 мл.

II - после часа ходьбы в 8 часов - 30 мл.

В 10 часов 16.04 (непосредственно после мочеиспускания)

больному внутримышечно введено 20 мг фуросемида.

III - после часа ходьбы в 11 часов - 574 мл.

В 16.00 больной опорожнил мочевого пузыря.

IV - после часа ходьбы в 17 часов - 110 мл.

В 21.00 больной опорожнил мочевого пузыря.

V - после часа ходьбы в 22 часа - 47 мл.

VI - за 9 часов ночного сна (до 7 часов 17.04) - 285 мл.

VII - после часа ходьбы в 8 часов - 52 мл.

После измерения диуреза отцентрифугировано по 10 мл мочи каждой из порций, надосадочная жидкость помещена в холодильник. 17.04 после первичной обработки биоматериала последней порции, все образцы переданы в биохимическую лабораторию и на автоанализаторе "Spectrums" по специальным методикам проведено 3-кратное определение концентрации всех изучаемых элементов в каждой из порций мочи (таблица 2). Далее с помощью программы ввода параллелей и формирования исходных данных проведена математическая обработка с оценкой вариабельности показателей, сформирован файл усредненных данных (таблица 3), а затем созданы две его копии - "b", где белок определен биуретовым методом и "z", где белок определен пробой с сульфосалициловой

кислотой. Эти файлы подвергнуты компьютерной обработке "функциональной нагрузочной тест-системой".

В обоих вариантах ее ответа отсутствовали данные (число баллов позитивных ответов соответствующих диагностических комплексов - менее 2) за наличие амилоидоза почек, туберкулеза почки, злокачественных новообразований, диабетической ангио-нефропатии.

Результаты анализа массивов производных показателей "Диагностическим комплексом гломерулонефрита" в обоих вариантах ответа оказались однотипными (число баллов позитивных ответов - 8,5) и были оценены, как крайне подозрительные на наличие гломерулонефрита (++). При этом были установлены закономерности, определяемые в нагрузочном, постполиурическом и нагрузочно - постполиурическом периодах теста, а также изменения показателей, специфичные для мезангио-пролиферативного гломерулонефрита. Обращало на себя внимание мотивировано низкое число позитивных ответов алгоритма, характеризующего анатомо-функциональные особенности почечных клубочков: отсутствие клубочковых механизмов протеинурии у больного с нормальной экскрецией белка в момент проведения обследования.

Однотипными в обоих вариантах оказались также ответы "Диагностического комплекса пиелонефрита" (выявлены типичные изменения показателей полиурического периода - число баллов позитивных ответов - 2, подозрительно наличие процесса) и программ, характеризующих состояние различных отделов нефрона (выявлены поражение канальцевого аппарата, склероз и воспалительная инфильтрация интерстиция. Последняя не была установлена при морфологическом исследовании пункционного биоптата почечной ткани в 1990 г., но вполне согласовывалась с результатом "Диагностического комплекса пиелонефрита" - развитие моче-вой инфекции, как следствие лечения преднизолоном.

Заключение по данным "функциональной нагрузочной тест-системы "АНШ":

- 1) крайне вероятно (++\++) наличие мезангио-пролиферативного гломерулонефрита.
- 2) весьма вероятно (+\+) наличие хронического пиелонефрита.
- 3) установлены поражение канальцевого аппарата, воспаление и склероз интерстиция.

Пример 2. Б-ной С-р В.Э., 56 лет.

И.б. 3606/90 г. (клиника терапии и профболезней ИМА)

Клинический диагноз: первичный амилоидоз почек?

(биопсия десны и слизистой прямой кишки - амилоид не найден).

Компьютерная уринодиагностика заболеваний почек.

Дата проведения - 14.10.91

(Дополнительные материалы. стр. 34 - 39).

Специальное лабораторное обследование проведено для уточнения характера патологического процесса в почках у больного с выраженной "нагрузочной" протеинурией и отсутствием белка в моче, собираемой в состоянии покоя и на фоне форсированного салуретиком диуреза, что исключало возможность проведения известного ранее способа.

По специальной схеме произведен сбор семи порций мочи (см. пример 1). После завершения забора последней порции все образцы биоматериала переданы в биохимическую лабораторию. По специальным методикам на автоанализаторе "Spectrum" проведено 3-кратное определение концентрации всех изучаемых элементов в каждой из порций мочи (таблица 4). Далее с помощью программы ввода параллелей и формирования исходных данных проведена математическая обработка с оценкой вариабельности показателей, сформирован файл усредненных данных (таблица 5), а затем созданы две его копии - "b", где белок определен биуретовым методом и "s", где белок определен пробой с сульфосалициловой кислотой. Эти файлы подвергнуты компьютерной обработке "функциональной нагрузочной тест-системой".

В обоих вариантах ее ответа отсутствовали данные (число баллов позитивных ответов соответствующих диагностических комплексов - менее 2) за наличие гломерулонефрита, воспалительных заболеваний почек (хронического пиелонефрита и туберкулеза), злокачественных новообразований, диабетической ангионепропатии.

Результаты анализа производных показателей теста, проведенного "Диагностическим комплексом амилоидоза почек" при определении концентрации белка в моче биуретовым методом (вариант \*b.\*) и пробой с сульфосалициловой кислотой (вариант \*s.\*) оказались различными: в первом - специфические изменения показателей установлены не были (0 баллов - негативный ответ варианта "b" \-), во втором - были обнаружены закономерности, ранее выявляемые у больных амилоидозом почек в нагрузочном и в нагрузочно-постполиурическом периоде теста (4 балла), что позволяло оценить ответ варианта "s", как подозительный на наличие амилоидоза почек (/+).

Заключение по данным "функциональной нагрузочной тест-системы "АНШ":

- 1) вероятно (- \ +) наличие амилоидоза почек.
- 2) установлены поражение канальцевого аппарата, воспаление и выраженный склероз интерстиция.

На фоне прогрессирования сердечно-сосудистой недостаточности в январе 1992 года больной скончался.

Патологоанатомическое заключение: амилоидоз почек.

Пример 3. Б-ная С-ва М.Ф., 36 лет.

И.б. 1859/92 (урологическая клиника ИМА).

Клинический диагноз: коралловидный камень правой почки, протеинурия выше 1 г/л. (в анамнезе - токсикоз 2-ой половины беременности).

Компьютерная уринодиагностика заболеваний почек.

Дата проведения - 23.02.92

(Дополнительные материалы, стр. 40 - 45).

Специальное лабораторное обследование произведено пациентке в предоперационном периоде для уточнения генеза протеинурии.

По специальной схеме произведен сбор семи порций мочи (см. пример 1), после завершения забора последней порции все образцы биоматериала переданы в биохимическую лабораторию. По специальным методикам на автоанализаторе "Spectrum" проведено 3-кратное определение концентрации всех изучаемых элементов в каждой из порций мочи (таблица 6). Далее с помощью программы ввода параллелей и формирования исходных данных проведена математическая обработка с оценкой вариабельности показателей, сформирован файл усредненных данных (таблица 7), а затем созданы две его копии - "b", где белок определен биуретовым методом и "s", где белок определен пробой с сульфосалициловой кислотой. Эти файлы подвергнуты компьютерной обработке "функциональной нагрузочной тестсистемой "АНШ".

В обоих вариантах ее ответа отсутствовали данные (число баллов позитивных ответов соответствующих диагностических комплексов - менее 2) за наличие амилоидоза почек, туберкулеза почки, пиелонефрита, злокачественных новообразований, диабетической ангионепропатии.

Результаты анализа производных показателей теста, проведенного "диагностическим комплексом гломерулонефрита" при обоих вариантах ответа оказались практически однотипными: число баллов позитивных ответов в первом 5,75 - крайне подозрительно наличие гломерулонефрита (\++); установлены закономерности, характерные для нагрузочного, полиурического периодов теста и для мезангио-пролиферативного гломерулонефрита. Во втором 4,75 - подозрительно наличие гломерулонефрита (\+); установлены только закономерности, характерные для нагрузочного и полиурического периодов теста.

Однотипными в обоих вариантах теста оказались ответы

программ, характеризующих состояние различных отделов нефрона - поражение канальцевого аппарата и небольшой склероз интерстиция.

Заключение по данным "функциональной нагрузочной тест-системы "АНШ":

- 1) весьма вероятно (++\+) наличие мезангио-пролиферативного гломерулонефрита.
- 2) установлены поражение канальцевого аппарата и небольшой склероз интерстиция.

Морфологическое исследование интраоперационного биоптата ткани почки (3452/92): мезангио-пролиферативный нефрит, очаговый склероз и незначительная лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция (последняя при проведении специального лабораторного обследования не установлена - ложноотрицательный ответ тест-системы).

Пример 4. Б-ная А-на В. У., 46 лет.

И. Б. 10131/91 (урологическая клиника ИМА)

Клинический диагноз: опухоль правой почки (случайно обнаружена при УЗИ, выполненном с профилактическими целями).

Компьютерная уринодиагностика заболеваний почек.

Дата проведения - 12.05.91

(Дополнительные материалы, стр. 46 - 51).

Специальное лабораторное обследование проведено в предоперационном периоде для уточнения характера опухолевого процесса и состояния почечной паренхимы (в общем анализе мочи: белок - отсутствует, лейкоциты, эритроциты - единичные в п/зрения).

По специальной схеме произведен сбор семи порций мочи (см. пример 1), после завершения забора последней порции все образцы биоматериала переданы в биохимическую лабораторию. По специальным методикам на автоанализаторе "Spectrum" проведено 3-кратное определение концентрации всех изучаемых элементов в каждой из порций мочи (таблица 8). Далее с помощью программы ввода параллелей и формирования исходных данных проведена математическая обработка с оценкой вариабельности показателей, сформирован файл усредненных данных (таблица 9), а затем созданы две его копии - "b", где белок определен биуретовым методом и "s", где белок определен пробой с сульфосалициловой кислотой. Эти файлы подвергнуты компьютерной обработке "функциональной нагрузочной тест-системой "АНШ".

В обоих вариантах ее ответа отсутствовали данные (число баллов позитивных ответов соответствующих диагностических

комплексов - менее 2) за наличие гломерулонефрита, амилоидоза почек, туберкулеза почки, хронического пиелонефрита, диабетической ангионефропатии.

Результаты анализа производных показателей теста, проведенного "Диагностическим комплексом злокачественных новообразований" в обоих вариантах ответа оказались практически однотипными: число баллов позитивных ответов в первом 2,0, а во втором 4,0 - подозрительно наличие почечно-клеточного рака (\+): установлены закономерности, свидетельствующие об усиленной экскреции креатинина и особом соотношении показателей экскреции белка и калия в полиурическом периоде теста).

Однотипными оказались также ответы программ, характеризующих состояние различных отделов нефрона - поражение канальцевого аппарата и выраженный склероз интерстиция.

Заключение по данным "функциональной нагрузочной тест-системы "АНШ":

- 1) весьма вероятно (+\+) наличие почечно-клеточного рака,
- 2) установлены поражение канальцевого аппарата и выраженный склероз интерстиция.

Норфологическое исследование удаленной правой почки (2157/91): почечно-клеточный рак (светлоклеточный кистозный вариант), вне опухоли: склероз, клубочки - сохранены, сосуды - без изменений.

Пример 5. Б-ная Т-ва Н.И., 32 лет.

И. б. 13265/91 (урологическая клиника ММА).

Клин. диагноз: нефролитиаз, камни верхней и средней чашечки левой почки, хронический пиелонефрит.

Компьютерная уринодиагностика заболеваний почек.

Дата проведения - 24.06.91

(Дополнительные материалы, стр. 52 - 57).

Специальное лабораторное обследование проведено в предоперационном периоде для уточнения характера патологического процесса в почечной паренхиме и генеза протеинурии (в общем анализе мочи: белок - до 2,0 г/л, лейкоциты, эритроциты - все поле зрения).

По специальной схеме произведен сбор семи порций мочи (см. пример 1), после завершения забора последней порции все образцы биоматериала переданы в биохимическую лабораторию. По специальным методикам на автоанализаторе "Spectrum" проведено 3-кратное определение концентрации всех изучаемых элементов в каждой из порций мочи (таблица 10). Далее с помощью программы ввода параллелей и формирования исходных данных проведена математическая обработка с оценкой вариабельности показателей.

сформирован файл усредненных данных (таблица 11), а затем созданы две его копии - "b", где белок определен биуретовым методом и "s", где белок определен пробой с сульфосалициловой кислотой. Эти файлы подвергнуты компьютерной обработке "функциональной нагрузочной тестсистемой "АНШ".

В обоих вариантах ее ответа отсутствовали данные (число баллов позитивных ответов соответствующих диагностических комплексов - менее 2) за наличие гломерулонефрита, амилоидоза почек, туберкулеза почки, злокачественных новообразований, диабетической ангионепропатии.

Результаты анализа производных показателей теста, проведенного "Диагностическим комплексом пиелонефрит" в обоих вариантах ответа оказались однотипными и были оценены, как подозрительные на наличие хронического пиелонефрита - число баллов позитивных ответов 4,0 (\+): установлены закономерности, ранее определяемые в постполиуретическом периоде теста, а также особые изменения показателей нагрузочного периода, указывающие на "ложный", внеренальный генез протеинурии.

Программы, характеризующие состояние различных отделов нефрона установили в варианте "b" - поражение канальцевого аппарата, воспалительную инфильтрацию и выраженный склероз интерстиция, а в варианте "s", помимо того, закономерности, свидетельствующие о склерозе части клубочков, их полнокровии и "ложной", внеренальной протеинурии.

Заключение по данным "функциональной нагрузочной тест-системы "АНШ":

- 1) весьма вероятно (+\+) наличие хронического пиелонефрита,
- 2) установлены поражение канальцевого аппарата, воспаление и выраженный склероз интерстиция,
- 3) выявлены закономерности, определяемые при склерозе части клубочков, а также их полнокровии,
- 4) выявлены закономерности, свидетельствующие о "ложных" (внеренальных) механизмах протеинурии, обусловленной значительной примесью в моче крови и гноя.

Морфологическое исследование интраоперационного биоптата почки (8777/91): хронический пиелонефрит, очаговый нефросклероз (склероз и скопления лимфогистиоцитарных элементов с примесью нейтрофилов, отдельные клубочки полнокровны, склероз и атрофия небольшого числа клубочков, белковая дистрофия канальцев).

Пример 6. Б-ная Р-ва З.А., 55 лет.  
И.б. 4374/92 (урологическая клиника ИМА).



Клинический диагноз: нефункционирующая левая почка, артериальная гипертония.

Компьютерная уринодиагностика заболеваний почек.

Дата проведения - 27.02.92

(Дополнительные материалы, стр. 58 - 63).

Специальное лабораторное обследование произведено в предоперационном периоде для уточнения характера патологического процесса в почечной паренхиме (в общем анализе мочи: белок - до 0.33 г/л, лейкоциты до 15-40 в п/зрения).

По специальной схеме проведен сбор семи порций мочи (см. пример 1), после завершения забора последней порции все образцы биоматериала переданы в биохимическую лабораторию. По специальным методикам на автоанализаторе "Spectrum" произведено 3-кратное определение концентрации всех изучаемых элементов в каждой из порций мочи (таблица 12). Далее с помощью программы ввода параллелей и формирования исходных данных проведена математическая обработка с оценкой вариабельности показателей, сформирован файл усредненных данных (таблица 13), а затем созданы две его копии - "b", где белок определен биуретовым методом и "s", где белок определен пробой с сульфосалициловой кислотой. Эти файлы подвергнуты компьютерной обработке "функциональной нагрузочной тестсистемой "АНШ".

В обоих вариантах ее ответа отсутствовали данные (число баллов позитивных ответов соответствующих диагностических комплексов - менее 2) за наличие гломерулонефрита, амилоидоза почек, хронического пиелонефрита, злокачественных новообразований, диабетической ангионепропатии.

Результаты анализа производных показателей теста, проведенного "Диагностическим комплексом туберкулеза почки", в обоих вариантах ответа оказались практически однотипными и были оценены, как сомнительные - число баллов позитивных ответов в первом 2,25, а во втором 2,5 (\+-): установлены закономерности, определяемые ранее в постполиурическом периоде теста у больных туберкулезом почки.

Однотипными оказались также ответы программ, характеризующих состояние различных отделов нефрона - поражение канальцевого аппарата и выраженный склероз интерстиция.

Заключение по данным "функциональной нагрузочной тест-системы "АНШ":

- 1) вероятно (+-\+-) наличие туберкулеза почки.
- 2) установлены поражение канальцевого аппарата и выраженный склероз интерстиция.

Морфологическое исследование удаленной почки (3933-38/92): на фоне диффузного склероза стромы фокусы казеоза и частично

инкапсулированные туберкулезные гранулемы с макрофагами и клетками Пирогова-Ланганса. Поликавернозный туберкулез почки с потерей функции.

Приведенные примеры иллюстрируют высокие диагностические возможности и точность предлагаемого способа, позволяющего не только правильно распознавать заболевание почек, но и получать информацию, обеспечиваемую ранее только морфологическим исследованием почечной ткани: тип гломерулонефрита, характер опухолевого процесса, состояние интерстиция и почечных клубочков и т. д. При этом компьютерная уринодиагностика может быть проведена как при выраженной протеинурии, так и при отсутствии изменений в общем анализе мочи (примеры 1 и 4). Очевидна целесообразность определения концентрации белка на автоанализаторе двумя методами, устанавливающими различные виды белковых субстанций: только в ответе варианта "b" (биуретовый метод) был верифицирован тип гломерулонефрита у больной С-вой (пример 3), только в варианте "s" (проба с сульфосалициловой кислотой) получены адекватные данные о наличии амилоидоза почек у больного С-Р (пример 2) и состоянии почечных клубочков у больной Т-ой (пример 5). Предлагаемый способ оказался также практически единственным методом, позволившим в предоперационном периоде заподозрить наличие туберкулеза почки у больной Р-вой (пример 6).

#### Промышленная применимость.

В отличие от известного ранее аналогичного способа диагностики патологии почек, сопровождающейся протеинурией (авторское свидетельство N 1588135), предлагаемый способ может быть применен независимо от наличия или отсутствия изменений в общем анализе мочи, в том числе протеинурии, устанавливаемой унифицированным лабораторным методом - пробой с сульфосалициловой кислотой на фотоэлектроколориметре.

Разработанный способ назван "Компьютерной уринодиагностикой заболеваний почек", поскольку

а) единственным источником диагностической информации в нем является лишь биохимическое исследование мочи, собираемой пациентом по специальной схеме;

б) интерпретацию результатов обеспечивает многофункциональный, не имеющий аналогов программный комплекс, функционирующий на базе IBM PC AT/XT.

Универсальность способа, позволяющего практически во всех случаях получить информацию о наличии и характере патологического процесса в почечной паренхиме, достигнута благодаря

разработке специальных методик определения концентрации изучаемых элементов, прежде всего уропротеинов, на современных биохимических автоанализаторах, предназначенных для исследования крови.

В целом, разработанный способ представляет собой принципиально новое, функциональное направление лабораторной диагностики заболеваний почек. Он неинвазивен и позволяет получить более, чем у 90% обследованных пациентов результат, практически эквивалентный данным морфологического исследования почечной паренхимы.

Компьютерная уринодиагностика заболеваний почек позволяет:

- 1) отказаться у значительного числа пациентов с заболеваниями почек от морфологического исследования почечной ткани, получаемой путем достаточно травматичной процедуры - биопсии почки; определять показания и проводить лечение ряда заболеваний почек, контролируя его эффективность результатами повторных обследований;
- 2) организовать периодические обследования контингентов, составляющих группы риска онкологических заболеваний и туберкулеза почки;
- 3) ускорить и упростить распознавание почечной патологии у многих контингентов больных, в том числе детей, молодых людей с нагрузочной (функциональной) протеинурией, женщин с токсикозом 2-ой половины беременности, пациентов с гипертонической болезнью и другими общесоматическими заболеваниями.

Способ обладает высокой технико-экономической эффективностью, поскольку

1) прост в выполнении - сбор биоматериала может быть проведен в условиях 2-дневного стационара, при этом больные могут находиться и в удаленных от места анализа географических точках, поскольку концентрация определяемых элементов не меняется в течение 5-7 дней даже при хранении мочи в бытовых холодильниках;

2) не требует специального приобретения дорогостоящего оборудования, т.к. в качестве базы биохимических исследований можно использовать диагностические центры, оснащенные автоанализаторами соответствующего класса (i.f. Abbott, Kone, Hitachi, Vakmann) - стоимость реактивов при обследовании одного больного не превышает 10 DM;

3) возможно постоянное увеличение числа баз биохимических исследований путем адаптации "функциональной нагрузочной" тест-системы "АНЕ" к разным видам автоанализаторов;

4) отсутствуют проблемы с обеспечением квалифицированной интерпретации результатов, ибо последняя стандартно проводится с помощью специального компьютерного программного комплекса, усовершенствование и обновление которого может быть централизовано;

5) возможно создание и постоянное пополнение единого банка данных обследованных больных, что позволит не только более эффективно совершенствовать существующие диагностические алгоритмы, но и постоянно создавать новые, отвечающие специфике различных регионов, а также проводить научно-исследовательские работы по изучению патогенеза различных видов почечной патологии;

6) во многих случаях позволит отказаться от проведения патогистологического исследования пункционного биоптата почечной ткани - инвазивного метода, позволяющего получить развернутый ответ лишь через 8-10 дней, требующего высокой квалификации специалистов и дорогостоящих реактивов.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ компьютерной уринодиагностики заболеваний почек путем сбора мочи в покое, после физической и салуретической нагрузок в фиксированные промежутки времени с последующим определением в каждой порции мочевой экскреции белка, азота мочевины, креатинина, фосфора и калия, расчетом серии производных показателей, являющихся результатом сопоставления концентрации изучаемых ингредиентов, и последующим поиском в них закономерностей, устанавливаемых при патологии почек, отличающийся тем, что содержание белка определяют двумя методами - пробой с сульфосалициловой кислотой и биуретовым методом, установление характерных изменений проводят раздельно как для набора компонент, включающего белок, определенный пробой с сульфосалициловой кислотой, так и для набора, включающего белок, определенный биуретовым методом, а окончательное заключение формируют путем сопоставления результатов обоих сравнений.

2. Способ по пункту 1, отличающийся тем, что определение концентрации в моче любого количества белка обоими методами, азота мочевины, креатинина, фосфора и калия производят на биохимическом автоанализаторе по специальным программам.

3. Способ по пункту 2, отличающийся тем, что определение содержания всех компонент осуществляют не менее трех раз для каждой порции с последующим усреднением результатов с учетом их вариабельности.

4. Способ по пункту 3, отличающийся тем, что с помощью специальных расчетных программ на ПЭВМ создают массивы производных показателей "диагностическая модель почек" и "Экскреционный профиль теста".

5. Способ по пункту 4, отличающийся тем, что поиск в массивах производных показателей закономерностей, типичных для разных заболеваний почек, проводят с помощью экспертной проверки специальными диагностическими алгоритмами, включающими описание изменений производных показателей, эквивалентных разнообразным патогистологическим состояниям почечной паренхимы; расчетные программы и диагностические алгоритмы объединены в программном комплексе "функциональная нагрузочная тест-система "АНШ", зарегистрированном в Российском агентстве по правовой охране программ для ЭВМ, баз данных и интегральных микросхем.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/RU 93/00029

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>5</sup> G01N 33/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>5</sup> A61B 10/00, G01N 33/16, 33/52

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SU, A, 607141 (Moskovsky nauchno-issledovatel'skiy institut pediatrii i detskoi khirurgii), 26 April 1978 (26.04.78)	1
A	SU, A1, 1704077 (Kievsky gosudarstvennyy institut usovershenstvovaniya vrachei), 7 January 1992 (07.01.92)	1
A	SU, A, 1105187 (Kirgizsky nauchno-issledovatel'skiy institut akusherstva i pediatrii), 30 July 1984 (30.07.84)	1
A	SU, A1, 1644032 (Rizhsky meditsinsky institut M3 LATSSR et al.), 23 April 1991 (23.04.91)	1
	-/-	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 April 1993 (15.04.93)

Date of mailing of the international search report

19 May 1993 (19.05.93)

Name and mailing address of the ISA/ RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/RU 93/00029

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	"Rukovodstvo po klinicheskim laboratornym issledovaniyam" osnovannoe Predtechenskim V.E., pod redaktsiei Kost E.A. et al.), 1964 Meditsina, pages 455-459 ---	1
A	SU, A1, 1532870 (Kievsky meditsinsky institut im. akad. Bogomoltsa A.A.), 30 December 1989 (30.12.89) ---	1
A	US, A, 3854471 (JOHN J. WILD), 17 December 1974 (17.12.74), the abstract ---	1
A	US, A, 4134395 (BIOMAGNETICS INTERNATIONAL, INC.), 16 January 1979 (16.01.79), the abstract -----	1

## ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Международная заявка No.  
PCT/RU 93/00029

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ		
G01N 33/52		
Согласно Международной патентной классификации (МКИ-5)		
В. ОБЛАСТИ ПОИСКА		
Проверенный минимум документации (Система классификации и индексы): МКИ-5		
A61B 10/00, G01N 33/16, 33/52		
Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки:		
Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, поисковые термины):		
С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ		
Категория *	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту No.
A	SU, A, 607141 (МОСКОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ), 26 апреля 1978 (26.04.78)	1
A	SU, A1, 1704077 (КИЕВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕН-	1
<input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С <input type="checkbox"/> данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылочных документов:		
"А" документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	"Т" более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или даты приоритета и не порочащий заявку, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение.	
"Е" более ранний документ, но опубликованный на дату международной подачи или после нее.	"Х" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной и изобретательским уровнем в сравнении с документом, взятым в от-дельности	
"L" документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано).	"У" документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска и порочащий изобретательский уровень заявленного изобретения в очевидном для лица, обладающего познаниями в данной области техники, сочетании с одним или несколькими документами той же категории	
"О" документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д.		
"Р" документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета.		
"&" документ, являющийся патентом-аналогом		
Дата действительного завершения международного поиска 15 апреля 1993 (15.04.93)		Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 19 мая 1993 (19.05.93)
Наименование и адрес Международного поискового органа: Научно-исследовательский институт государственной патентной экспертизы, Россия, 121858, Москва, Бережковская наб. 30-1, факс (095) 243-33-37, телетайп 114818 ПОДАЧА		Уполномоченное лицо: Т.Малютина тел. (095) 240-58-22

Форма PCT/ISA/210 (второй лист) (июль 1992)



С. (Продолжение) ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ		
Категория *)	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту No.
	ННН ИНСТИТУТ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ВРАЧЕЙ), 7 января 1992 (07.01.92)	
A	SU, A, 1105187 (КИРГИЗСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕ- ДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ АКУШЕРСТВА И ПЕДИ- АТРИИ), 30 июля 1984 (30.07.84)	1
A	SU, A1, 1644032 (РИЖСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИН- СТИТУТ МЗ ЛАТССР и другие), 23 апреля 1991 (23.04.91)	1
A	"Руководство по клиническим лабораторным исследованиям", основанное ПРЕДТЕЧЕН- СКИМ В.Е., под редакцией КОСТ Е.А. и другие), 1964, Медицина, с.455-459	1
A	SU, A1. 1532870 (КИЕВСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ ИМ. АКАД. БОГОМОЛЬЦА А.А.), 30 декабря 1989 (30.12.89)	1
A	US, A, 3854471 (JOHN J.WILD), 17 декабря 1974 (17.12.74), реферат	1
A	US, A, 4134395 (BIOMAGNETICS INTERNATI- ONAL, INC.), 16 января 1979 (16.01.79), реферат	1